

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1956

N° 847

THESE

pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)

par

BILLEBAULT DU CHAFFAULT, Gabriel

Né le 6 Novembre 1912 à Versailles

Présentée et soutenue publiquement le

Titre

DETECTION DES TUMEURS CEREBRALES PAR LES RADIOISOTOPES

Président :

M. le Professeur DESGREZ

Ed. A. G. E. M. P.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1956

N°

THESE

pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)

par

BILLEBAULT DU CHAFFAULT, Gabriel

Né le 6 Novembre 1912 à Versailles

Présentée et soutenue publiquement le

Titre

**DETECTION DES TUMEURS CEREBRALES
PAR LES RADIOISOTOPES**

Président :

M. le Professeur DESGREZ

Ed. A. G. E. M. P.

THESE

pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'État)

par

PIERRE-PAUL CHASSAULT-GONNARD

Présenté et soutenu le 10 Mars 1892



Reçu par la Bibliothèque le 10 Mars 1892

Thèse

OUTREMER ET L'ÉPIQUE
PAR LES RADIOISOTOPES

Présenté par

M. le Docteur en Médecine

LEIDEN

DOYEN HONORAIRE : M. BAUDOIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOIN, BENARD (H.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MCCQUOT, MCNDOR, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANCIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET (membre de l'Institut).

ASSEESSEUR Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

Anatomie	CORDIER (G.)	
Anatomie Pathologique	DELARUE (A.)	
Bactériologie	N...	
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports ..	CHAILLEY-BERT (P.)	
Biologie Médicale	VERNE (J.)	
Cancérologie médicale et sociale	N...	
Carcinologie	OBERLING (C.)	
Chimie médicale.....	JAYLE (M.F.)	
Cliniques Chirurgicales	{ Hôtel Dieu	BROCQ (P.)
	{ Broussais	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	{ Salpêtrière	N...
	{ Cochin.....	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE d'AUBIGNE (R.)	
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)	
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)	
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)	
Clinique de puériculture	LELONG (M.)	
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)	
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)	
Cliniques des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)	
Cliniques des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY (J.)	
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)	
Cliniques Médicales	{ Hôtel Dieu	N...
	{ Bichat	N...
	{ Cochin	MOREAU (R.)
	{ Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique ...	JUSTIN-BESANCON (L.)	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)	
Cliniques Obstétricales	{ Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
	{ Baudeloque	N...
	{ Port-Royal	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)	
Clinique Oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)	
Clinique physio-phatologique des problèmes alimentaires ..	RICHET (C.)	
Clinique Psychiâtrique infantile	HEUYER	

Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique Thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (E.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	PIEDBLIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLARD (H.)
Pathologie chirurgicale	MENEGAU (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	MERKLEN (F.P.)
(chaire à titre personnel)	
Pathologie Médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel) ...	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DISCREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie	DELMAS (A.), pr.s.ch., DEBEYRE (J.) OLIVIER (), N...
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARD (Melle P.) pr.s.ch., EUSSE (F.), GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	NEVOT (A.), N...
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr.s. ch., N..., N...
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN
Histologie	BULLIARD (H.) pr.s.ch. N..., N...
Hydrologie	N...,
Hygiène	BOYER (J.), pr.s.ch. DEPARIS (M), pr.s.ch.
Maladie infectieuses	N...
Médecine légale et du Travail	DEROBERT (L.), pr.s.ch. , GAULTIER (M.) HADENGUE (A.), N...
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	N...
Obstétrique	GRASSET (J.), LEPAGE (F.), MERCIER (R.), MORIN (P.), RAVINA (J.), N..., N...
Ophthalmologie	DESVIGNES (P.), N...
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (M.), MADURO (R.)
Parasitologie	CHABAUD (A.), N...

Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P.), BAUMANN (J.), GOSSET (J.), LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.), OLIVIER (Cl.) POILLEUX (P.), VERNE (J.M.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N..., N....
Pathologie expérimentale	N..., N...
Pathologie médicale	BERNARD (J.), BOUDIN (G.), CASTAIGNE (P.) CONTE (M.), DOMART (A.), LABOTTE (M.), LAROCHÉ (Cl.), MILLIEZ (P.), PEQUIGNOT (H.), PIERRAULT (M.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (ST) TURIAF (J.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N...
Pédiatrie	JOSEPH (R.), N..., N...
Pharmacologie	CHEYROL (J.), pr.s. ch. LEVY (Mlle J), pr. s.ch. BARGETON (D.), pr.s.ch. PARROT (J.), pr.s.ch. DEJOURS (P.) DJOURNO (A.), pr.S.ch. COUGEROT (L.)
Physique Médicale	KREIS (B.)
Pncumo-Phtisiologie	N...
Psychiâtrie	N...
Psychiâtrie infantile	MICHAUX (Z.)
Rhumatologie	N...
Stomatologie	CHAPUT (l'me A.), CERNEA (P.)
Thérapeutique	N....
Urologie	KUSS (R.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE et AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Clinique chirurgicale	AMELINE (A.), HUGUIER (J.), LEGER (L.), PADOVANI (P.p), PATEL (J.), ROUX (M.); RUDLER (J.C.), SICARD (A.)
Clinique médicale	BROUET (G.), N..., DECOURT (J.) DREIFUS (Gilbert), FAUVERT (R.), HAGUENAU (M.) pr.s.ch., HAMBURGER (J.), KOURILSKY (R.), MARCHAL (G.), SOULIE (E.)
Clinique Obstétricale	ESCALLE (G.), MAYER (M.), VARANGOT (J.)
Clinique Ophtalmologique.....	OFFRET (G.), RENARD (G.)
Clinique urologique	COUVELAIRE (L.)

Secrétaire général de la Faculté.....	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle MAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT H. LENOIR (G.), QUELVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 dec. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

A ma Femme,

Meis et Amicis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur H. DESGREZ

Chevalier de la Légion d'Honneur,
Professeur de Radiologie Médicale,

Qui nous a permis de réaliser
cette thèse et qui nous a fait
le grand honneur d'en accepter la
présidence,

En le priant l'agréer nos remer-
ciements et l'expression de nos
sentiments respectueux.

A Madame le Docteur PLANICL-DUPEYRON

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,

Avec l'expression de toute notre
gratitude pour ses conseils éclairés.

A Monsieur le Docteur R.A. GUERIN

Qui a bien voulu nous aider
au cours de ce travail
En témoignage de notre reconnaissance.

SOMMAIRE

Recherches sur les colorants vitaux et la barrière hémato-encéphalique	2
La fluorescéine	2
Les radionucléides	4
Problèmes biologiques et physiques	4
Localisation par voie intra-crânienne per opératoire	6
Phosphore 32	6
Arsenic 76	8
Localisation par voie externe pré-opératoire	9
Composés de l'iode 131	9
Diiodofluorescéine	10
Sérumalbumine iodée	12
Iodure de sodium	14
Dibromofluorescéine	14
Phosphore 32	15
Potassium 42	15
Isotopes émetteurs d'électrons positifs.....	16
Valadium 48, Manganèse 52, Zinc 62	18
Cuivre 64, Rubidium 84, Iode 124	18
Arsenic 74	18
Procédés de mesures :	21
Systèmes de référence de mesures	21
Principes des mesures	22
Interprétation	23
Principales causes d'erreur	25
Appareils	27
Détecteurs	27
Dispositifs détecteurs	27
Les tubes de GIGER	27
Fonctionnement	28
Détecteurs à scintillation	29
Photomultiplicateurs	31

Collimateurs	31
Compteurs	32
Appareillages spéciaux	33
Dispositifs à plusieurs détecteurs	33
Dispositifs de mesures par coïncidence	34
Conclusions	37
Bibliographie	38

INTRODUCTION

L'usage des isotopes radioactifs en vue de localiser les tumeurs cérébrales provient principalement des recherches entreprises pour découvrir des substances ayant une affinité spéciale pour les tissus tumoraux.

L'étude des colorants vitaux aurait révélé en effet l'existence d'un mécanisme filtrant entre le sang et le système nerveux central. Ce mécanisme, à l'état normal, arrêterait la diffusion des ions négatifs dans le parenchyme cérébral; inversement, une altération organique laisserait pénétrer ces ions dans le système nerveux central. Ce mécanisme sélecteur d'ions s'appelle la barrière hémato-encéphalique (blood-brain-barrier).

Les premières recherches entreprises ont montré que les composés iodés radioactifs de la fluorescéine émettaient des rayonnements décelables hors de l'encéphale et qu'ils étaient augmentés dans les tissus tumoraux. Par la suite, la plupart des corps radioactifs qui répondent aux qualités physiques nécessaires ont été essayés. Nous en indiquerons les principaux; il en existe deux catégories selon leur emploi :

1°) Recherche des rayonnements et délimitation per-opératoire des tumeurs par sondages dans le parenchyme cérébral.

2°) Recherche des rayonnements et localisation des tumeurs par voie externe.

Les isotopes utilisés et le matériel de détection diffèrent dans l'un et l'autre cas; les isotopes examinés se divisent ainsi en deux groupes :

a) phosphore 32, potassium 42, arsenic 76.

b) iode 131, brome 82, potassium 42, vanadium 48, manganèse 52, zinc 62, cuivre 64, rubidium 84, arsenic 74; et également l'iode 124.

Nous indiquerons successivement les modes opératoires, les procédés de mesure et les appareils utilisés.

Les différents chercheurs portent des appréciations contradictoires sur ces techniques. Aussi, sans entrer dans leurs controverses, n'exposerons-nous que leurs résultats qui ne doivent être considérés qu'à titre d'indications.

I - RECHERCHES SUR LES COLORANTS VITAUX ET LA BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE.

L'application des radioisotopes à la localisation des tumeurs cérébrales a été précédée par des recherches sur la fixation des colorants vitaux dans le système nerveux central et dans les lésions tumorales de l'encéphale. Le but recherché était de trouver une substance qui se fixe sur la tumeur, afin de la repérer à vue.

Les nombreux travaux consacrés à l'étude de cette question (3, 10, 27, 29) ont mis en évidence un phénomène particulier au tissu cérébral : les colorants basiques, injectés dans le sang, diffusent dans le système nerveux central, tandis que les colorants acides colorent tous les tissus sauf le cerveau. Cette différence correspond à un facteur différentiel de perméabilité ionique propre au cerveau. Il en résulte que les colorants acides sont arrêtés tant que ce facteur de perméabilité n'est pas modifié, par contre lorsqu'il est altéré par une lésion organique, les colorants acides se fixent dans la zone pathologique du cerveau.

Ce mécanisme sélecteur correspond à la barrière hémato-encéphalique (36) (blood-brain-barrier). L'emplacement de cette barrière est encore sujet à discussion, aussi peut-on convenir pour simplifier, de le considérer comme un filtre vis à vis de certains ions introduits dans le sang.

Les altérations de la barrière hémato-encéphalique ne sont pas spécifiques des néoformations, cette barrière serait également lésée dans les zones d'œdème, d'infection et d'attrition. Les substances de contraste utilisées dans les angiographies altèrent souvent ce mécanisme filtrant.

La barrière hémato-encéphalique semble d'ailleurs différente pour les neurones, la macroglie et la microglie (10) ainsi cette dernière prend mieux les colorants apportés par voie sanguine que les autres tissus cérébraux, ceci indépendamment des anomalies dues aux néoformations.

Par contre les vaisseaux de l'hypophyse seraient généralement dépourvus du mécanisme en question, de même que ceux des méningiomes irrigués par les vaisseaux de la dure mère.

FLUORESCÉINE :

De tous les colorants essayés, seule la fluorescéine sodique semble avoir donné des résultats satisfaisants dans la recherche et la délimitation des tumeurs cérébrales. Sa fluorescence sous lumière de WOOD a été utilisée d'abord

par COPPIAN (17) en 1928 puis par d'autres chercheurs (36, 45) qui indiquent 80% à 95% de résultats positifs. Par la suite les isotopes radioactifs de l'iode et du brome ont été fixés sur la molécule de la fluorescéine pour utiliser ses propriétés vis à vis de la barrière hémato-encéphalique. Nous décrirons ces isotopes au chapitre suivant.

Un grand avantage de la fluorescéine outre son absence de toxicité, est la simplicité de son emploi; l'opérateur se contente de passer le prélèvement biopsique, aspiré à la seringue, sous une lampe de WOOD, en diminuant simplement l'éclairage. La fluorescence des tissus péritumoraux oedématisés permet souvent la localisation d'une petite tumeur par prélèvements successifs, la fluorescence augmentant progressivement vers la tumeur.

Les inconvénients de la méthode proviennent surtout de ce qu'il suffit d'un peu de sang pour obscurcir la fluorescence et de ce que les tissus traumatisés par l'intervention s'éclairent autant que les néoformations. D'autre part il existe des limitations inhérentes à cette méthode : il est quelquefois difficile de distinguer entre une zone oedématisée et une lésion néoformée de croissance lente diffuse, telle qu'un astrocytome; enfin les angioblastomes ne sont fluorescents que lorsqu'ils sont libérés de leur sang.

On admet généralement que la fixation de la fluorescéine est le plus souvent proportionnelle à la densité de la population cellulaire, quelle que soit la nature de celle-ci. Dans le cadre d'un groupement cellulaire tumoral donné la densité cellulaire augmente avec la malignité et peut laisser ainsi apparaître un certain degré de parallélisme.

Il convient de signaler que les dérivés iodés ou bromés (diiodo ou dibromofluorescéine) non-fluorescents éteignent la fluorescence de la fluorescéine lorsqu'ils sont employés en même temps que cette dernière.

II - LES RADIOISOTOPES

Les substances radioactives sont utilisées de deux manières différentes : soit pour repérer et délimiter une tumeur pendant l'opération en effectuant des sondages dans le parenchyme cérébral, soit pour rechercher et localiser une tumeur avant l'intervention, par voie externe. Chacune de ces méthodes comporte ses indications et sa part d'avantages et d'inconvénients.

En effet, il existe des problèmes complexes, à la fois biologiques et physiques.

- Problèmes biologiques -

Il est difficile d'obtenir une fixation suffisante de radioisotope dans une tumeur, car on ne connaît pas encore de substance ayant une affinité élective pour le tissu tumoral.

La fixation des radioisotopes dépend de phénomènes complexes qui peuvent être différents selon le produit utilisé. Les altérations de la barrière hémato-encéphalique joueraient un rôle important comme dans le cas des colorants vitaux ; cependant d'autres facteurs pourraient agir sur la fixation : l'activité métabolique, la densité de la population cellulaire, la nature des liaisons de la substance choisie avec les protéines de la tumeur, etc.. (20, 23, 38). Quoiqu'il en soit, une altération de la barrière hémato-encéphalique indique une lésion organique sans préciser la nature de cette dernière (36).

Par ailleurs, si "le tissu le plus malin, le plus actif possède un pouvoir fixateur élevé par son métabolisme accéléré, son affinité ne sera nette que pour les éléments usuels nécessaires à toute cellule vivante, normale ou non. Ce n'est que dans le cas moins fréquent de tissus d'origine spécialisée que l'on peut trouver des affinités spéciales. Dans ces cas, il est intéressant, par exemple d'utiliser la fixation spécifique de l'iode dans le tissu glandulaire thyroïdien pour rechercher des métastases cérébrales, à condition toutefois, que ces dernières fixent l'iode. Ces recherches sont malheureusement gênées par les doses de rayonnement que peut supporter la thyroïde et l'organisme en général. Lorsque l'on bloque la glande, on bloque les métastases en même temps. Inversement, l'exérèse ou l'arrêt de la glande thyroïde produit une activation des métastases qui peuvent alors être détectées lorsqu'elles fixent l'iode.

- Problèmes physiques -

Nous savons que les isotopes "tracers" utilisés le plus couramment émettent des électrons (appelés particules "beta") et des photons de même nature que ceux de

la lumière, mais de grande énergie, appelés rayons "gamma". Les électrons et les photons sont des particules de nature, et d'énergie différentes.

Il existe des substances qui émettent l'une ou l'autre ou les deux particules à la fois. L'énergie avec laquelle ces particules sont émises varie avec les substances et cette énergie est caractéristique d'une substance radio-active donnée.

Entre ces deux types de particules existe une différence d'énergie considérable : les électrons émis par les isotopes utilisés sont arrêtés par quelques millimètres de tissu ou quelques centimètres d'air, alors que les rayons ou photons (gamma) traversent tout l'organisme et sont décelables à plusieurs mètres ou même dizaines de mètres de leur source.

Pour déceler et compter ces particules on utilise une propriété commune, celle d'ioniser l'air ou les gaz, c'est-à-dire de troubler l'équilibre électronique des atomes et des molécules qu'elles rencontrent sur leur trajectoire.

L'opérateur peut choisir la portée de ces projectiles suivant ses besoins; ainsi les "beta" du phosphore 32 ne parcourent que 7m/m environ à travers le tissu cérébral et leur détection se fait par des sondes-aiguilles enfoncées dans le tissu cérébral. Le rayonnement gamma, de son côté, permet de déceler extérieurement les foyers intra-crâniens radioactifs. Toutefois, la grande portée de ce rayonnement à travers l'organisme peut gêner la localisation des foyers cérébraux par suite de la fixation importante de certains radioisotopes dans les muscles et les viscères. Cette complication peut être évitée grâce à des dispositifs collimateurs.

La possibilité d'utiliser un corps radioactif dépend finalement des conditions suivantes, souvent limitatives :

Il faut que :

1 - La concentration différentielle entre tissus normaux et pathologiques soit la plus grande possible.

2 - La toxicité chimique doit être assez faible pour permettre l'emploi d'une quantité suffisante.

3 - La période radioactive doit être assez longue, d'une part, pour permettre un stockage, un transport et une utilisation commode, et d'autre part, être assez courte pour minimiser les effets nocifs secondaires sur le malade. En pratique la période ne doit pas descendre au dessous de 24 h. (36)

4 - L'excrétion de la substance doit être rapide, complète et inoffensive pour les émonctoires.

5 - Les produits doivent être extrêmement stables même après stérilisation par la chaleur.

6 - Le parcours des particules émises doit être suffisant mais sans excès gênant la collimation.

7 - L'emploi doit être commode et les dangers de contamination radioactive doivent être faciles à éviter.

Actuellement l'isotope remplissant toutes ces conditions n'existe pas, chacun ayant des avantages et des inconvénients.

L'expérimentateur est souvent conduit à tourner un problème difficile à résoudre, qui explique le grand nombre de corps étudiés.

Dans cet exposé, nous cherchons à réunir les diverses tentatives actuelles, sans qu'il soit question d'interpréter la pensée des auteurs, mais simplement de résumer leurs essais.

LOCALISATION DES TUMEURS CEREBRALES :

Nous étudierons séparément les radioisotopes utilisés dans les examens par sondages per-opératoires et ceux utilisés pour localiser les tumeurs par voie externe.

A/ Sondages intra-cérébraux :

Les isotopes utilisés sont uniquement des émetteurs bêta de faible portée, celle-ci permettant de délimiter un foyer radioactif avec une certaine précision.

1)- Le phosphore 32 : le phosphore 32 a été étudié essentiellement par SILVERSTONE et coll. (41, 43). Le phosphore est en effet le constituant cellulaire dont le renouvellement (turnover) est le plus rapide, en particulier dans un tissu tumoral en voie de prolifération active.

Caractéristiques physiques et biologiques :

Le P 32 est créé à partir du soufre ou du P 31. Il se retransforme en P 31 en perdant (exclusivement) des électrons de 1,69 meV. Période = 14,3 jours.

Le trajet moyen des électrons dans le tissu cérébral atteint 5 mm ce qui oblige l'utilisateur d'opérer à crâne ouvert et de chercher les limites de la tumeur avec une sonde-aiguille à "tête détectrice". Cette faible portée permet la délimitation précise d'une néoformation; il existe toutefois des risques de passer à côté lorsqu'il s'agit d'une petite tumeur, métastase par exemple.

L'injection de cet isotope à des sujets sains montre que la radioactivité du tissu cérébral normal de

l'adulte est constamment moitié moindre de celle du reste de l'organisme, et que dans le tissu cérébelleux, la radioactivité y est encore plus faible. D'autre part chez le sujet normal, le taux de comptage est environ le double dans la matière grise que dans la matière blanche (44).

Les tumeurs bénignes fixent peu le phosphore; inversement les tumeurs malignes peuvent fixer beaucoup plus de phosphore que les tissus normaux qui les entourent, différence qui dépend du type et du degré histologique de la néoformation. Les différences signalées par différents chercheurs vont de 1,6 à 110. Les tissus oedématisés des tumeurs malignes fixent aussi le phosphore, quoique sans atteindre des chiffres très élevés; ceci permet parfois de trouver et d'approcher du centre d'une tumeur par sondages successifs.

Excrétion dans les premières 24 heures : de 4 à 15% de la quantité reçue.

Technique :

On administre par voie intra-veineuse de 1 à 4 millicuries d'ion phosphate tamponné (phosphate de sodium) 24 heures au moins avant l'intervention.

L'opérateur utilise une sonde détectrice, constituée par une sonde-aiguille de 2m/m de diamètre et de même longueur que les aiguilles à ponction ventriculaire, portant à son extrémité un tube de GEIGER ou un scintillateur, créés respectivement par ROBINSON et par KOHL (39, 31).

La sonde est stérilisée dans un antiseptique liquide, le cable est autoclavé.

L'opérateur commence par mesurer la radioactivité moyenne d'une région saine aussi éloignée que possible de la zone suspecte; pour cela la sonde détectrice est enfoncée dans le cerveau à des profondeurs croissantes, centimètre par centimètre (jusqu'à 4 à 6 cm en général), puis on opère de même dans la zone suspecte, en déplaçant la sonde d'un centimètre à la fois dans toutes les directions afin de délimiter les lésions. Les coups sont comptés pendant 15 secondes dans chaque position. La zone suspecte doit être abordée d'une manière centripète, et le détecteur peut être passé à chaque coup de sonde dans de l'eau oxygénée, pour éviter le risque d'ensemencements néoplasiques.

Résultats :

Les résultats positifs varient de 70% à plus de 90% (suivant les chercheurs et le matériel utilisé) (14, 36, 37, 44). Les résultats obtenus avec les nouvelles sondes à scintillateur n'ont pas encore été publiés.

La méthode peut être utilisée aussi bien pour délimiter les extensions d'une tumeur que pour repérer une

lésion profonde.

Les résultats négatifs signalés proviennent de l'absence de tumeur, de sondages à côté, de lésions diffuses (gliomatose diffuse par exemple) et surtout d'astrocytomes à cellules dispersées. Dans ces dernières tumeurs, plus la différenciation cellulaire est grande moins elles fixent d'isotopes. Les hémorragies ne présentent pas de différence de concentration avec le tissu normal; les gommes fixent moins le phosphore que les tissus normaux.

L'utilisation la plus intéressante semble être la délimitation précise de l'infiltration des gliomes malins. D'autre part ce procédé peut compléter l'examen histologique dont les résultats sont quelquefois faussement négatifs.

Inconvénients :

- 1°/ La méthode exige un volet ou des trous de trépan donc ne peut servir pour décider s'il y a lieu de faire un craniotomie ou non.
- 2°/ Les doses de phosphore 32 nécessaires sont assez élevées.
- 3°/ Les sondages de contrôle en zone saine, à des profondeurs différentes sont longs à exécuter et peuvent ne pas être totalement inoffensifs. De ce fait, les avantages de cette méthode sur la simple ponction-aspiration avec la fluorescéine irradiée par les U.V. est encore discutée par certains chercheurs (36).
- 4°/ Si on utilise d'autres radioisotopes, il faut attendre leur élimination avant de pouvoir intervenir.

La concentration élevée de P 32 dans certaines tumeurs a fait penser à la possibilité de l'utiliser à des fins thérapeutiques. Malheureusement, le foie et la moelle osseuse concentrent cet isotope autant, sinon plus, que le cerveau. Seule la faible quantité totale utilisée en détection est acceptable.

2)- L'arsenic 76 : émet 2 beta, (de 2,49 et 3,01 meV) et 6 gamma (de 0,57 à 2,6 meV) - Période = 26,8 heures. Portée beta maximum = 14 m/m (double de celle du phosphore). BENDA et coll.(7) l'ont essayé depuis 1953 pour la détection et la délimitation per-opératoire des tumeurs selon la méthode de sondages intra-tumoraux de SILVERSTONE (malgré la diversité des rayonnements émis par l'isotope 76 de l'arsenic).

La solution isotonique autoclavée est injectée à la dose moyenne de 1 millicurie par voie intraveineuse ce qui correspond à des quantités d'arsenic chimique de l'ordre de 0,1 à 0,3 mg. Les mesures sont effectuées deux heures plus tard.

Les concentrations tumorales signalées par l'isotope atteignent de 7 à 38 fois celles du tissu normal. Elles sont maxima dans les méningiomes. Les points de référence du tissu normal peuvent être relevés par les trous de ventriculo-puncture de l'hémisphère opposé lorsqu'ils existent.

Comme pour les autres radioisotopes, sa fixation n'est pas une propriété spécifique des tumeurs. Il est intéressant de signaler une affinité particulière pour le nerf optique et l'hypophyse, où il se concentre à des taux atteignant respectivement 4 et 10 fois ceux du tissu cérébral normal.

L'élimination urinaire est rapide, atteignant de 60 à 70% le 1er jour et 90% après 48 heures.

Les résultats positifs seraient de l'ordre de 80% mais le nombre de cas étudiés est encore relativement peu élevé.

B/ Détection et localisation par voie externe

La portée du rayonnement gamma permet la localisation des tumeurs à travers les parois osseuses du crâne lorsque le niveau de la radioactivité tumorale est suffisante. Cette propriété soit de compléter les examens classiques préopératoires soit de procéder à des examens isolés.

Comme ces examens n'ont pas pratiquement de contre-indications et sont bien supportés par les malades, il est possible de les répéter sans inconvénient.

1)- L'iode 131 et ses composés :

Créé à partir du Tellure, l'iode 131 se transforme en Xenon 131 en émettant six particules différentes : deux groupes d'électrons de 0,3 et 0,6 meV, et des photons (ou rayons) gamma de 0,08 - 0,163 - 0,284 - 0,364 - 0,636 - 0,720 meV. - Période = 8 jours. Ce sont les rayonnements gamma qui sont utilisés, en particulier le rayonnement primaire ou caractéristique de 0,364 meV.

Les composés iodés les plus employés sont : la diiodofluorescéine, les albumines iodées du sérum humain et l'iodure de sodium.

a) La diiodofluorescéine ou D.I.F :

Etudiée dès 1948 par MOORE et coll. (36) puis par des nombreux chercheurs, cette substance serait pratiquement dépourvue de toxicité.

Dans l'organisme, la D.I.F. se comporte comme la fluorescéine ordinaire, notamment en ce qui concerne la fixation et l'excrétion.

Le taux dans le sang tombe à 10% environ 10 heures après l'injection et l'élimination est pratiquement complète en 4 à 5 jours, sauf lésions du foie ou des voies biliaires. Dans ce cas, les reins éliminent lentement le produit.

Technique :

1- Injection intra-veineuse d'une quantité de solution correspondant à 20 microcuries (maximum) par kg de poids, en prenant les précautions nécessaires contre les contaminations.

Pour cela l'opérateur place des feuilles de buvard sur le malade et met des gants imperméables.

Les autres précautions se résument à chasser l'air de la seringue en aspirant une première fois la substance avant de prendre la dose nécessaire, puis à la fin de l'injection de rincer la seringue avec le sang pour donner toute la dose. (Il est souvent préférable d'injecter la dose dans un tube à perfusion placé d'avance).

La dose totale de 1 millicurie se tient dans la marge de sécurité convenable pour l'organisme.

En utilisant un produit stable (procédé de Tabern) la thyroïde reçoit une dose totale de 8r., dose inférieure à celle infligée par une exploration fonctionnelle de 50 microcuries.

Le plus souvent il est prudent de bloquer la thyroïde en administrant au malade X gouttes de Lugol, 3 fois par jour, pendant 3 à 4 jours, en commençant 24 heures au moins avant l'examen, car l'iode radioactif de certaines impuretés peut se libérer et aller se fixer sur la thyroïde. Cette saturation de la thyroïde est gênante pour pratiquer une épreuve ultérieure à l'iode. Aussi doit on, si on veut explorer le fonctionnement de la glande, faire les épreuves à l'iode avant de rechercher des tumeurs cérébrales. L'intervalle entre les deux doit être au moins d'un mois. En outre, cette particularité ne doit pas être négligée lorsque l'on désire rechercher des métastases thyroïdiennes.

2- Mesures : Il faut attendre un certain temps pour que l'isotope radioactif puisse quitter le sang et se concentrer dans les tissus pathologiques. Ce temps varie avec le produit et avec le malade : en général on commence à faire les mesures de 2 à 4 heures après l'injection (temps qui correspond d'ailleurs à la fluorescence maximum de la fluorescéine).

Le cerveau normal acquerra environ 2% de la radioactivité injectée, ce qui correspond, pour un poids de cerveau de 1400 g (32) à une radioactivité de l'ordre de 0,014 microcuries par cm³ de tissu.

Le détecteur est placé contre la tête et le rayonnement mesuré par des appareils électroniques. Avec les meilleurs tubes de GEIGER actuellement en service, il serait possible de déceler, en surface, une différence de radioactivité de 20%.

Au centre du cerveau il serait possible de repérer un volume tumoral de 20 à 36 cm³, suivant la concentration et les appareils. (A 5 cm de la surface, le volume minimum décelable diminuerait de moitié, soit 10 à 18 cm³ environ) (6, 32).

Les appareils de détection utilisent actuellement des scintillateurs, beaucoup plus sensibles que les tubes de GEIGER. Les appareils seront décrits plus loin, ainsi que la manière de les utiliser.

Résultats :

Les résultats varient considérablement suivant les chercheurs, les techniques et l'appareillage (7, 13, 14, 19, 32, 45).

ASHKENAZY et coll. (2) indiquent 95% de lésions localisées en utilisant les données de la clinique et en comptant toutes les lésions décelées, tumeurs comprises.

D'après MOORE et coll. (36) les détecteurs à scintillation donneraient des résultats positifs dans environ 70% à 85% des cas de tumeurs, suivant que l'on s'appuie ou non sur la clinique.

Il semble en général que l'affinité de la diiodofluorescéine pour les tumeurs cérébrales décroît dans l'ordre histologique suivant : Les métastases et les sarcomes, les glioblastomes, les gliomes et les méningiomes. Les astrocytomes et les oligodendrocytomes donneraient les taux de comptage les plus faibles.

Les tumeurs hypophysaires et parasellaires (20% environ des tumeurs) sont trop petites et concentrent trop peu l'isotope pour être décelées, sauf exceptions.

Les tumeurs de la fosse postérieure (30% des tumeurs) échappent le plus souvent aux recherches, en effet pour être décelées, ces tumeurs doivent concentrer plus de radioisotope que les tumeurs situées dans les autres parties du crâne, parce que les muscles et les tissus sous-jacents de la partie inférieure de la tête fixent une part notable du produit; cette fixation élève le niveau du tissu

de comptage général et masque les petites différences locales.

Les médulloblastomes et les épendymomes, fréquents dans cette région, fixent la diiodofluorescéine en général, mais apparaissent surtout chez les enfants dont l'état au moment de l'examen (hypertension intra-crânienne élevée) rend tous les examens difficiles.

Les neurinomes du VIII, situés assez profondément sont également "masqués" par la radioactivité des masses musculaires bien que certains fixent le produit.

gliomes. En pratique le groupe des tumeurs comprenant les les méningiomes de la convexité ou de la région externe du sphénoïde et les métastases donneraient les résultats les plus satisfaisants.

Dans ce groupe, il existe malgré tout des tumeurs non localisables : celles de diamètre inférieur à 2 cm, et les tumeurs relativement paucicellulaires (notamment certains astrocytomes).

Les kystes bénins sont inactifs et donnent un taux de comptage inférieur à celui des tissus normaux contrôlatéraux symétriques.

MOORE (36) a signalé que les kystes tumoraux malins présentent souvent un liquide cavitaire aussi radioactif que la tumeur elle-même.

Les lésions inflammatoires en activité concentrent le produit, (par exemple un foyer d'encéphalite avant le stade d'abcès) par contre les arachnoïdites chroniques sont le plus souvent silencieuses.

Les angiomes, anévrysmes, fistules artérioveineuses et hématomes sous-duraux sont silencieux. Une rupture d'anévrisme provoque une radioactivité augmentée au début puis celle-ci diminue parallèlement à la régression des lésions. (19).

b) La sérumalbumine humaine iodée radioactive
ou S.A.H.I. 131 :

Au cours de son utilisation pour étudier le volume plasmatique du sang, on découvrit qu'un malade, soupçonné d'être porteur d'une tumeur cérébrale, présentait une radioactivité augmentée localement au niveau de la tête, ce qui conduisit à des recherches systématiques. Ces recherches ont été effectuées principalement par CHOU, MOORE, FARMER, DUNBAR et coll. aux Etats-Unis (14, 16, 24, 25, 36). En France la sérumalbumine humaine iodée est utilisée par le Professeur BAUDOUIN et Madame PLANIOL-DUPEYRON (4).

A la différence des dérivés iodés de la fluorescéine, la sérumalbumine iodée reste plusieurs jours dans

le sang où elle est en grande partie métabolisée, libérant son iode radioactif. Environ 5% de cet iode est fixé par la thyroïde dans les premières 24 heures, ce qui oblige à bloquer cette glande par le Lugol pendant le séjour du produit dans l'organisme, en commençant 2 ou 3 jours avant l'épreuve. Le foie ne participe ni au métabolisme ni à l'excrétion du produit, car celle-ci est exclusivement rénale. A la fin des premières 24 heures, 15 à 20% du produit est éliminé. On compte environ une semaine pour l'élimination totale.

Technique :

Chaque centimètre cube de SAHI 131 présente une activité de 50 à 400 microcuries, suivant les producteurs.

Administrée lentement (3 minutes) par voie intra-veineuse à raison de 400 à 600 microcuries pour un adulte, cette dose donne approximativement les mêmes résultats que 1 à 1,25 millicuries de diiodofluorescéine.

Sauf urgence, il convient de faire les mesures plus tardivement qu'avec la D.I.F. et de les répéter; le moment optimum pour trouver le taux de comptage différentiel maximum se situe entre 48 et 72 heures après injection (25, 36). Quelques opérateurs (4) préfèrent effectuer la première série de mesures une heure après injection et la deuxième 24 heures après. Chaque mesure dure une demi-minute à une minute suivant l'activité, elles sont répétées trois ou quatre fois de chaque côté si l'on trouve une asymétrie. Les résultats sont traduits par deux courbes (ou tableaux), l'une correspondant au nombre total des coups enregistrés, l'autre aux différences entre positions symétriques (en p.100).

Avantages :

La radioactivité focale peut persister pendant 3 ou 4 jours, et parfois même s'accroître (signe de malignité probable). Cette persistance permet de répéter les mesures sans difficulté et de mieux comparer l'activité pour différentes positions de mesures, car le niveau de la radioactivité des tissus et du sang demeure stable.

Inconvénients :

Le rayonnement émis, relativement important, peut être nuisible pour la thyroïde, même si elle a été bloquée et ne subit que l'irradiation provenant du sang. De plus il faut prendre des précautions sérieuses contre la possibilité d'une contamination radioactive par les urines (14). La dose doit pouvoir être réduite par l'amélioration des appareils, notamment l'emploi des compteurs à scintillations.

Résultats :

Le nombre de cas étudiés n'est pas encore très élevé, mais les essais sont encourageants; MOORE (36) pense que la sérumalbumine humaine iodée radioactive est une des substances radioactives donnant les résultats les plus satisfaisants.

Par cette technique, PEYTON et coll(38) ont localisé 70% des tumeurs, DUNBAR et RAY (24) 61% et BAUDOIN et PLANIOL-DUPEYRON 66%.

c) L'iodure de sodium (NaI 131) :

L'iodure de sodium peut remplacer les produits précédents à la dose de 300 microcuries, per os, à jeûn, avec blocage de la thyroïde pendant 3 à 4 jours. La fixation thyroïdienne est alors inférieure à 1% après 24 heures.

Ce sel est excrété par voie rénale, (de 30% à 70% au cours des premières 24 heures).

Les meilleures mesures sont obtenues une heure après injection. Avec un compteur à scintillations les taux de comptages obtenus correspondent, en gros, à ceux obtenus avec la sérumalbumine 24 heures après administration d'une dose d'activité égale.

Les résultats paraissent semblables à ceux des autres composés iodés, bien que les études soient encore plus récentes (1, 15, 36). Il semble bien en effet, qu'ici aussi l'anion I 131 chargé négativement traverse les régions altérées de la barrière hémato-encéphalique, mais les niveaux de radioactivité semblent moins stables et surtout moins persistants qu'avec la sérumalbumine humaine iodée radioactive.

Cet inconvénient n'est qu'en partie compensé par les taux de comptage élevés rapidement atteints (36).

Na I 131 possède l'avantage de ne pas nécessiter d'injection, avec les difficultés et les risques de contamination radioactive qu'elle comporte.

L'opérateur est mieux protégé contre les rayonnements par suite de la simplicité des manipulations qui se résument au transport du produit dans un gobelet en papier glacé dans un écran en plomb que le malade manipule lui-même.

Enfin le prix de revient est faible.

2)- La dibromofluorescéine ou D.B.F. :

C'est le dérivé bromé de la fluorescéine correspondant à la diiodofluorescéine.

L'indicateur est ici le Brome 82. Période du Br 82 = 34 heures. Il émet un bêta de 0,465 meV et 3 gamma de 0,547 - 0,787 et 1,35 meV, respectivement. Sa fabrication est similaire et ses propriétés chimiques et biologiques sont comparables à celles de la D.I.F. En théorie le Br 82 présente les avantages physiques suivants :

a) Une période plus courte que celle de l'iode, irradiant moins longtemps l'organisme.

b) Des gamma de plus grande énergie, de détection plus certaine, particulièrement par les détecteurs à scintillations.

Par contre, la courte période nécessite son utilisation rapide (donc un fournisseur peu éloigné) et le rayonnement gamma de 1,35 meV exige un blindage important, gênant. Les opérateurs sont eux-mêmes plus exposés.

La D.B.F. est un produit stable, résistant à l'autoclave. Il se fixe en faible quantité sur la thyroïde et les glandes salivaires, à dose inoffensive. Comme dans le cas de la diiodofluorescéine, ce produit ne passe pas dans le L.C.R. et son excrétion est semblable à celle de la D.I.F. Il est de même, pratiquement dénué de toxicité.

Jusqu'à présent, les essais cliniques n'ont pas été très poussés, à cause des inconvénients indiqués plus haut (36).

3)- Le phosphore 32 :

Les rayonnements gamma de freinage secondaires du phosphore sont encore à l'étude (CORRIGAN aux Etats-Unis, 36).

Les rayonnements de freinage sont des rayonnements électromagnétiques qui apparaissent lorsqu'une particule rapide (chargée), un électron le plus souvent, subit une accélération due à la déflexion par une autre particule chargée.

Ces rayonnements couvrent un spectre continu et correspondraient peut être au fond continu émis par les tubes à rayons X.

Quelques dizaines de cas ont donné de bons résultats, mais l'efficacité de cette méthode ne peut être précisée de façon certaine au stade actuel des recherches.

4)- Le potassium 42 :

L'étude de l'isotope 42 du potassium a été

commencée en 1950 par l'école de Boston avec SELVERSTONE et coll. (42, 43).

Le potassium 42 émet deux bêta de 2,07 meV et 3,58 meV. et un gamma de 1,51 meV. Période = 12,4 heures.

Technique :

On injecte par voie intra-veineuse 10 -- 15 micro-curies par Kg de poids, puis on effectue 2 mesures successives, 1 heure et 18 heures après injection.

Pour des raisons non encore entièrement précisées la concentration tumorale du radiopotassium est une des plus élevées qui soit, SELVERSTONE ayant signalé des différences de 200 à 1 par rapport au tissu normal dans les six heures suivant l'injection. Il semblerait donc que ce corps radioactif soit proche de l'idéal; malgré cela il a été pratiquement éliminé pour les considérations suivantes (14, 36) :

a) Sa période est trop courte pour être commode, ne permettant ni stockage, ni expédition lointaine.

b) Sa décroissance radioactive rapide ne permet pas de donner une dose suffisante, après 48 h., sans le danger d'un excès de potassium.

c) Son émission gamma de grande énergie augmente les difficultés et les dangers de son utilisation et nécessite des écrans lourds et encombrants.

d) Sa concentration élevée dans les muscles, particulièrement dans les muscles temporaux et occipitaux, crée un "brouillage" qui ne peut être atténué qu'en écartant le détecteur du crâne, ce qui provoque une chute du taux de comptage.

Les résultats indiquent de 70 à 80% de localisations de tumeurs supra-tentorielles, aucune sous-tentorielle.

Comme dans le cas du phosphore 32, l'émission bêta du potassium 42 peut être détectée au moyen de sondes-aiguilles (36). Toutefois les mesures effectuées avec le potassium 42 sont moins précises et moins certaines que dans le cas du phosphore.

C/ Radioisotopes émetteurs d'électrons positifs :

Pour localiser un foyer radioactif avec précision, tout dispositif détecteur doit permettre une délimitation nette du foyer intracrânien par rapport à un système convenable de référence ou de coordonnées, tout en maintenant l'intensité de l'émission à un niveau suffisant. Il faut donc que le détecteur soit le plus sensible et le plus directionnel possible.

Les radioisotopes émetteurs de positons permettent, par une méthode dite des coïncidences, de réaliser un dispositif de détection linéaire.

Principe :

Certains noyaux instables émettent à la fois des électrons positifs et des électrons négatifs.

L'électron positif (ou positon) se comporte à peu près comme l'électron négatif (ou négaton), perdant son énergie par une série d'interactions avec les électrons orbitaux des atomes. L'électron positif, très vite ralenti, a un trajet court (1m/m environ). Chaque fois qu'il rencontre un électron négatif il existe une probabilité pour que la collision entraîne la mutuelle annihilation ("dématérialisation") des deux masses de signe contraire. La masse totale est convertie en deux photons gamma (deux quanta) d'énergie égale de 0,51 meV., dirigés en des directions opposées (180° à $1/137^\circ$ de radian près)(47). Si deux détecteurs absolument semblables sont placés en face l'un de l'autre de façon à recevoir chacun de ces quanta émis simultanément, les points de l'espace émettant des positons pourront être décelés sur la ligne droite joignant les axes des détecteurs.

Les compteurs et les circuits électriques sont faits de telle sorte que seules les paires de photons gamma arrivant ensemble aux détecteurs sont comptés. C'est ce qui constitue le système de comptage en coïncidence.

L'effet directionnel est inhérent au rayonnement (23) et indépendant du détecteur.

Choix de l'isotope :

L'isotope devrait répondre aux conditions suivantes : être facile à produire, posséder une période de plusieurs jours, émettre une quantité élevée de positons, ne pas émettre d'autres photons gamma et se fixer suffisamment dans le tissu tumoral.

Il existe des restrictions dues aux caractéristiques physiques des isotopes; en effet les isotopes émetteurs de positons peuvent intercepter les électrons positifs qu'ils émettent (par capture K).

Comme la probabilité de cette capture augmente avec Z (nombre atomique), très peu d'isotopes lourds émettent assez de positons, par contre, très peu d'éléments moyens ou légers possèdent une période radioactive convenable.

Les émetteurs suivants ont été essayés; notamment par BROWNELL G. et SWERT W.H (12); tous se fixent bien dans le tissu tumoral.

iode	124
rubidium	84
arsenic	74
cuivre	64
zinc	62
manganèse	52
vanadium	48

Le rubidium 84 est produit à partir du krypton, ce qui le rend difficile à produire en quantité suffisante.

Le cuivre 64 et le zinc 62 possèdent des périodes trop courtes : 12,8 heures et 9,3 heures respectivement.

Le manganèse 52 est si facilement produit au cyclotron, en partant du chrome, qu'il a été immédiatement essayé sur l'homme, malheureusement il émet aussi des gamma unidirectionnels, dont l'un de 1,46 meV., qui traversent les écrans et les collimateurs habituels. Il a dû être abandonné pour cette raison.

Le vanadium 48 possède les mêmes gamma "parasites" dont l'un atteint 2,2 meV.

L'iode 124 est encore à l'étude.

Aussi pour des raisons purement physiques, l'arsenic 74 est-il seul utilisé actuellement (12).

L'arsenic 74 émet deux électrons (0,72 et 1,36 meV) deux positons (0,93 et 1,53 meV) et deux gamma (0,60 et 0,64 meV). Période = 17,5 jours. Provient du germanium bombardé par deutons. Étudié depuis 1949 par de nombreux chercheurs dont : WRENN, GOOD et HANDLER à Dukens University (47) et par BROWNELL et SWEET chez SELVERSTONE à Boston (11, 12).

Technique :

La dose usuelle est de 20 microcuries par Kg de poids, ce qui correspond à 0,1 à 0,3 mg d'arsenic (suivant l'activité spécifique du produit).

La solution est injectée par voie intra-veineuse et les mesures effectuées une ou deux heures après, puis répétées le lendemain.

Mesures :

On opère avec deux détecteurs qui n'enregistrent que les gamma arrivant en coïncidence, le plus souvent, au moyen de dispositifs mécaniques de balayage (scanning) couvrant toute la surface de la tête selon les trois directions de l'espace (ceci correspond, pour SWEET, à 53 repères fixes).

Les dispositifs de balayage automatique continu fournissent deux enregistrements graphiques simultanés distincts

1) - Un positocéphalogramme (ou P.C.G) qui montre la distribution de la radioactivité dans le plan sagittal.

2) - Un asymétragramme (ou A.G.G) qui indique toute asymétrie latérale droite ou gauche.

La durée de l'examen complet est d'une heure environ.

Résultats :

Le P.C.G. normal montre une distribution de la radioactivité augmentée dans la région de la face, sous le niveau de la ligne de REID et à la périphérie de la voûte crânienne. L'espace situé au dessus de la voûte présente une radioactivité faible et homogène.

L'A.G.G. normal ne devrait pas donner d'enregistrement, cependant il existe le plus souvent une légère asymétrie droite ou gauche au niveau d'une partie de la zone balayée, due à des variations individuelles de vascularisation.

Dans certains cas favorables les chercheurs ont été conduits à l'intervention neurochirurgicale sans l'aide de ventriculographie ou d'artériographie, sur les seules données de la clinique et des P.C.G. et des A.G.G.

Tumeurs :

Les résultats positifs obtenus par SWEET et BROWNELL (46) atteindraient 75% environ. Les méningiomes même ceux d'évolution lente, peu vascularisés, ont fourni les meilleurs résultats, (jusqu'à 96% de réponses positives); certains peuvent être décelés lorsque la pneumographie et l'angiographie n'indiquent pas d'anomalies. Les glioblastomes suivent avec 90%.

En ce qui concerne les métastases, plus de 50% sont décelées, parfois très précocement lorsqu'elles sont superficielles.

Echecs :

Les différentes tumeurs de la fosse postérieure (recouvertes de muscles fixant l'arsenic radioactif) donnent des résultats irréguliers, de même que les tumeurs paucicellulaires de la région du tronc cérébral du troisième ventricule et de la région hypophysaire. Le pourcentage des tumeurs détectées serait de l'ordre de 30 à 35%. Pour les gliomes d'évolution lente et les neurinomes du VIII, les résultats sont médiocres, ainsi que pour les tumeurs orbitaires exophthalmiques.

Dans l'ensemble, les meilleurs résultats proviennent des lésions situées dans les hémisphères cérébraux,

tant pour le diagnostic précoce que pour la recherche des récidives (12).

Après une opération, la recherche des récidives est inutile avant un mois, l'effondrement opératoire de la barrière hémato-encéphalique permettant à l'arsenic de rester localisé pendant ce temps dans la zone d'attrition.

Par ailleurs, les examens tardifs montrent parfois une asymétrie due à la quantité des tissus enlevés.

Selon ces mêmes auteurs, cette technique pourrait rendre des services chez les malades ayant présenté récemment quelques crises convulsives d'étiologie incertaine.

Les examens, même en série, seraient inoffensifs, ce qui peut être d'un grand intérêt pour les malades dans un état critique, tolérant mal les injections intra-artérielles ou intra-ventriculaires.

Autres lésions :

. Abscès : la plupart des abcès supratentoriaux sont décélés. Le pus, et la capsule elle-même, peuvent contenir de grandes quantités d'As 74. Les résultats positifs sont de l'ordre de 83% pour l'ensemble des abcès cérébraux.

. Lésions vasculaires : l'arsenic 74 ne se fixe que dans les lésions ischémiques ou hémorragiques importantes et les malformations artério-veineuses considérables. Cette particularité pourrait être utilisée pour établir un diagnostic différentiel entre néoplasie et anomalie vasculaire.

Après un ictus les résultats reviennent lentement à la normale. Chez certains malades frappés d'ictus, alors que les symptômes cérébraux s'amélioraient, les taux de comptage restaient anormaux, témoignant de la présence d'une tumeur que ne faisait pas soupçonner l'évolution clinique.

. Crises convulsives : pendant au moins 48 heures après une crise, il peut y avoir une altération de la barrière hémato-encéphalique. Si possible, il vaut mieux attendre pour faire l'examen que le malade soit en période de calme.

. Ostéopathies : l'arsenic 74 se fixe nettement dans la plupart des ostéopathies, notamment dans le crâne pagétique. (surtout dans la région frontale).

D'autres isotopes tels que l'I 131, et le P 32, se fixent aussi au niveau des ostéopathies du crâne, sans oublier les isotopes 67 et 72 du gallium qui possèdent une affinité spéciale pour l'os.

Cette fixation dans les parois du crâne pose le problème de la détection et de la localisation d'une tumeur cérébrale sous-jacente toutes les fois qu'il existe une image

crânienne anormale (tant de condensation que lacunaire); seule une fixation élevée dans la tumeur pourrait être détectée à travers une augmentation de radioactivité des parois.

. Autres organes : l'étude du foie, pancréas, rein, poumons etc.... est en cours avec des résultats préliminaires intéressants.

III - PROCEDES DE MESURES

A/ Les systèmes de référence pour les mesures :

Trois méthodes sont utilisées pour situer la position du détecteur autour de la tête par rapport à un système de repères fixes. Elles ont été nommées d'après le mouvement décrit par le détecteur autour de la tête : méthodes circulaire, orthogonale et rectangulaire.

a) La méthode circulaire ou sphérique consiste à faire décrire au détecteur une circonférence autour de la tête,

Elle a été abandonnée parce que la distance du détecteur à la tête devient trop grande si l'on veut décrire une circonférence régulière.

b) La méthode orthogonale ou "normale" consiste à placer l'axe du détecteur perpendiculairement à la tête au point de contact et à faire des mesures en des points symétriques, deux par deux, de façon à englober toute la tête dans une série complète (ces positions peuvent être celles couramment utilisées pour l'E.E.G) (2, 36).

Cette méthode est plus simple et légèrement plus sensible que les autres parce que le détecteur demeure le plus près possible du cerveau. La comparaison des points symétriques entre eux évite la nécessité de relever une "courbe étalon" de comparaison avec un cerveau normal, ce qui se produit dans le cas de la méthode rectangulaire utilisant un seul détecteur.

c) Méthode par coordonnées rectangulaires : on utilise le cadre rectangulaire de l'appareil stéréotaxique de CLARK pour orienter le détecteur (30). Ce dispositif permet de déplacer le détecteur dans les trois directions de l'espace par trois systèmes à vis et ainsi d'effectuer les mesures de radioactivité d'un volume tumoral localisé avec précision. Le centre d'une tumeur est repéré en faisant croiser perpendiculairement les axes des détecteurs à l'endroit de la plus haute concentration radioactive. Les mesures durent au moins 2 minutes dans chaque position soit au total 2 heures environ.

Les inconvénients suivants ont été notés (36) : vers les extrémités du cadre rectangulaire, le détecteur, qui suit une direction rectiligne, s'écarte de la tête et de la source radioactive, l'effet du carré de la distance agit et la courbe du taux de comptage au lieu d'être à peu près droite et stable, tombe de part et d'autre de son centre, en prenant une forme "en cloche" à convexité supérieure. De ce fait une variation du taux de comptage peut devenir difficile à observer si elle correspond à une partie de la courbe en forte pente ou en variation rapide.

Le plus gros inconvénient de cette méthode est de nécessiter une "courbe-étalon" réalisée d'après un cerveau normal, à moins d'utiliser deux compteurs symétriques. Malgré des détecteurs très sensibles, la décroissance du taux de comptage aux extrémités du parcours des détecteurs sur leur cadre amoindrit la précision statistique en fonction du temps.

B/ Principes des mesures :

1°- Mesures sans coïncidence :

Le système de détection extra-crânien comprend quatre parties :

- 1- Un détecteur, constitué soit par un tube de GEIGER-MULLER à fenêtre terminale, soit par un scintillateur.
- 2- Le blindage du détecteur,
- 3- Un amplificateur et un compteur,
- 4- Un enregistreur graphique (si possible).

Le détecteur doit être mis en place avant d'effectuer les mesures. Les temps de mesure en chaque point doivent être de 2 à 4 minutes, après avoir laissé les appareils atteindre leur équilibre électronique et mécanique, ce qui exige 30 minutes au moins.

Les zones suspectes sont contrôlées si possible plusieurs fois afin de vérifier si elles persistent ou non et pour délimiter éventuellement les zones de radioactivité anormale, puis les résultats sont généralement portés à la fois sur un tableau et sur un graphique.

Lorsque l'on utilise la méthode dite orthogonale il faut au minimum de 24 à 32 positions de mesure.

Les différences ressortent mieux lorsqu'on effectue des mesures symétriques simultanées, d'où l'intérêt de détecteurs multiples.

Lorsqu'on ne dispose que d'un seul détecteur, il est préférable d'effectuer les relevés symétriques dans un intervalle de temps aussi court que possible afin d'éviter l'effe

de la décroissance radioactive. Ceci est surtout important pour les lésions peu radioactives, ayant un faibles taux de comptage. Par exemple, 4 à 6 heures après injection de la diiodofluorescéine le niveau de la radioactivité est généralement si faible qu'il faut faire durer les mesures de 4 à 6 minutes pour obtenir des résultats statistiquement valables. Il est alors difficile d'empêcher les mouvements des malades (30,34, 36).

2°- Positions spéciales :

Certains chercheurs comme ASHKENAZY (2) proposent de mesurer le rayonnement émis au niveau ou même au-dessous de la ligne de REID en concentrant les appareils entre le malaire et le conduit auditif externe, afin de relever l'activité du lobe temporal de l'hippocampe, de la région hypophysaire et du tronc cérébral. Des concentrations élevées pourraient être alors décelées.

De même les mesures de la fosse postérieure et de l'angle ponto-cérébelleux, se feraient au niveau de la mastoïde, et la recherche des lésions médianes ou parasagittales le long de la ligne médiane. Ces positions ne sont pas utilisées par tous les chercheurs.

3°- Repérage des positions de mesure :

Si l'on n'utilise pas l'appareil stéréotaxique spécial de CLARKE, il convient de repérer les positions de mesure d'avance, soit sur la peau, soit en confectionnant une calotte individuelle portant des repères (30).

Le nez et la protubérance occipitale externe situent le plan sagittal; de plus, la protubérance est utile pour différencier les tumeurs supra et infratentorielles. Enfin la ligne de REID, le conduit auditif externe et la mastoïde sont des repères usuels. Il convient souvent de donner des sédatifs au malade ou d'utiliser les dispositifs d'immobilisation pour éviter les petits mouvements involontaires lorsque le malade doit rester plus de quelques minutes dans une position fixe (autant que possible il est préférable de coucher les malades). Ici encore les compteurs multiples sont avantageux.

C/ Interprétations des mesures :

1°- Généralités :

Bien que les niveaux moyens des taux de comptage ne soient pas spécifiques d'une lésion et varient beaucoup, ils peuvent donner quelquefois des indications. Des niveaux moyens anormalement élevés sont rencontrés chez les malades dont le cerveau a reçu des doses élevées de rayons X, dans les ictères prolongés et les comas hépatiques. Les niveaux moyens anormalement bas sont rares, sauf erreur de dose, et se rencontrent de préférence dans certains hématomes sous-duraux étendus. D'une façon générale, la détection

d'une tumeur devient impossible lorsque le taux de comptage de la tumeur ne dépasse pas la variation statistique du nombre total de coups enregistrés.

Le taux de comptage d'un foyer radioactif diminue avec sa profondeur pour deux raisons : par l'effet de la loi du carré de la distance et parce que la différence entre une concentration localisée intra-cérébrale et la radioactivité générale des tissus cérébraux diminue au fur et à mesure que l'épaisseur des tissus radioactifs interposés entre le foyer et le détecteur augmente (36). Plus le taux de comptage est élevé, plus une faible différence relative ressort nettement.

Lorsque le taux de comptage présente une variation supérieure à 10% entre deux points symétriques, cette variation peut être significative, cependant une différence de 10% est une limite difficile à mettre en évidence lorsque le taux de comptage est faible, d'où l'intérêt de détecteurs très sensibles.

Une différence de 20% est la plus petite qu'il soit possible de distinguer avec de bons tubes G.M.; selon certains chercheurs (6) cela permettrait de déceler au centre du cerveau une lésion de volume supérieur ou égal à 36 cm³, présentant une différence de concentration radioactive de 10 à 1 par rapport au tissu sain. Par contre MOORE (36), sans indiquer de profondeur, pense que le volume minimum décelable est de l'ordre de 20 cm³ pour une concentration différentielle de 2 à 1.

En pratique, la plus petite tumeur décelable semble correspondre à 2 cm³ environ dans les hémisphères et 3 cm³ dans la fosse postérieure, quelle que soit sa nature histologique et l'appareillage utilisé.

2°- Cas particuliers :

Lorsque l'on trouve une asymétrie par rapport au plan sagittal, celle-ci peut être soit généralisée à un hémisphère, soit localisée. Les deux peuvent indiquer une tumeur, quoiqu'une asymétrie générale indique plus souvent une infection (encéphalite) ou la présence d'un hématome sous-dural étendu. Cependant les tumeurs en voie de croissance rapide (par exemple les glioblastomes), s'accompagnent d'un oedème cérébral étendu. Dans ce cas une partie plus ou moins importante de l'hémisphère cérébral peut avoir un taux de comptage augmenté. Une augmentation généralisée peut se voir également dans une atteinte métastatique diffuse de la dure-mère.

Les positions de mesure situées dans les régions voisines de la ligne de REID sont influencées par la radioactivité du muscle temporal et des tissus du rhino-pharynx qui absorbent une partie importante des radioisotopes administrés. La radioactivité augmente de même dans la région de la nuque.

3°- Tout foyer, local ou généralisé doit être durable pour être interprété comme témoin d'une tumeur. Il convient alors de vérifier et de répéter plusieurs fois les mesures en délimitant la zone de radioactivité anormale. Bon nombre de malades âgés normaux présentent une asymétrie entre hémisphères cérébraux lors des premières mesures effectuées après injection d'un colorant radioactif; cette asymétrie disparaît lorsqu'on répète les mesures sauf s'il existe une lésion organique (36)

Ajoutons pour terminer que :

a) L'absorption d'un radioisotope par le tissu cérébral n'est qu'une petite fraction de la quantité totale injectée.

b) Il existe des variations vasculaires individuelles.

c) La détection d'une différence de 20% entre deux zones radioactives est difficile à réaliser et une asymétrie naturelle (d'origine vasculaire, par exemple) pourrait donner des résultats non concluants (6, 23). C'est la méthode par coïncidence qui donne la meilleure garantie dans ces cas.

d) Le contrôle de la clinique ne doit jamais cesser (33, 36).

D/ Principales causes d'erreurs :

1°- Erreurs d'origine biologique :

a) Un oedème cérébral diffus peut donner une radioactivité accrue de tout le cerveau par rapport à la normale et masquer un foyer tumoral peu fixateur de l'isotope (l'importance de l'oedème n'est pas nécessairement en rapport avec l'importance de la lésion).

D'autre part les régions de démyélinisation fixent les radioisotopes employés, ce qui complique les recherches dans le cas de certaines maladies du système nerveux.

b) On a signalé des cancers tellement atypiques que l'histologie ne montrait qu'un tissu de granulation et que le taux de comptage était normal. (Par exemple dans les cancers propagés depuis les sinus profonds du nez, 38).

c) Il existe des tumeurs qui ne fixent pas les colorants radioactifs ou non (par exemple certains oligodendrocytomes (36, 38)).

d) Des régions localisées d'oedème peuvent donner une augmentation de radioactivité à distance d'une

tumeur silencieuse.

e) Si on touche les plexys choroïdes par erreur on constate une augmentation du taux de comptage à leur niveau.

f) Après une altération de la barrière hémato-encéphalique provoquée par un traumatisme, un hématome, une crise d'épilepsie, une exploration angiographique pneumographique, la radioactivité augmente puis diminue lentement pendant dix ou quinze jours. Il convient donc d'attendre avant de faire les mesures que les modifications en question se soient atténuées ou stabilisées.

g) La partie centrale nécrotique de certaines tumeurs (p.ex : les glioblastomes) peut ne pas fixer l'isotope employé. Dans ces cas la zone périphérique radioactive de la tumeur s'étend parfois à l'hémisphère opposé. De même, un kyste "silencieux" peut refouler le tissu normal au-delà de la ligne médiane, faisant croire à une lésion du côté sain (cet effet peut également se rencontrer dans le cas d'un hématome sous-dural étendu). Il importe donc de tenir compte du taux de comptage moyen inférieur à la normale du côté pathologique.

2°- Erreurs d'origine technique :

a) Mesures effectuées trop rapidement après l'injection, pendant que le sang des sinus veineux contient la plus grande partie du radioisotope.

b) Mesures effectuées avec des temps trop longs entre deux positions symétriques, permettant à la décroissance radioactive d'influencer le nombre des coups (surtout dans le cas d'appareils n'utilisant qu'un seul détecteur).

c) Absence d'une symétrie rigoureuse dans les positions de mesure, surtout avec les détecteurs montés avec des collimateurs (où la moindre angulation trouble les résultats). Dans de tels cas, des changements minimes de position peuvent affecter les comptages par suite de la présence variable des muscles de la nuque et du cou dans le champ de l'appareil.

d) Si le champ du détecteur perçoit le rayonnement des radioisotopes se trouvant dans le foie, on observera une asymétrie droite. Il suffit d'en tenir compte et d'avoir une collimation convenable pour éviter cette cause d'erreur.

e) Le détecteur doit être centré sur la position à étudier suivant son axe de sensibilité maximum et ceci d'autant plus que la collimation est plus importante (donc le champ plus étroit).

f) Un détecteur peu sensible ou insuffisamment protégé contre les rayonnements aberrants donnera des résultats erronés.

g) Un appareillage insuffisant ou défectueux peut être une cause d'erreurs : par exemple des "coups" en excès sont parfois comptés à la suite de secousses sur une connection défectueuse ou si la haute tension est mal isolée.

h) Des variations du secteur peuvent se répercuter sur les taux de comptage, par exemple dans les tubes de GEIGER à palier court ou avec un compteur défectueux. (Les erreurs dues au matériel sont rares en comparaison des autres causes).

Les appareils doivent être bien étalonnés, utilisés selon une technique précise et standardisée, et l'interprétation doit être faite par un personnel expérimenté, connaissant la pathologie tumorale et non tumorale de l'encéphale. Une deuxième série de mesures évite souvent des variations dues au hasard ou à l'instabilité des tubes.

En conclusion : le contrôle de la clinique doit être conservé dans toute la mesure du possible. Toutefois lorsque les examens répétés révèlent une anomalie nette dans les mesures de radioactivité on est en droit de suspecter fortement une lésion organique même si les autres examens paracliniques restent silencieux.

IV - LES APPAREILS

L'appareillage comprend deux groupes d'appareils : les instruments de détection et les appareils de mesure.

A/ Les détecteurs : les détecteurs sont constitués par deux éléments distincts : le dispositif détecteur proprement dit et le collimateur.

1°- Dispositif détecteur : le dispositif détecteur parfois assimilé au compteur comprend deux types d'appareils différents : les sondes-aiguilles et les détecteurs externes, chacun comportant soit un tube de GEIGER, soit un cristal scintillateur et un photomultiplicateur.

a) Les tubes de GEIGER : ce sont des chambres d'ionisation à parois très minces, le plus souvent en aluminium, en verre métallisé ou formées d'un cylindre métallique, fermé à une extrémité par une fenêtre en mica. La paroi extérieure sert de cathode; l'anode centrale est constituée par un fil isolé de tungstène tendu dans l'axe du cylindre. Entre les deux électrodes existe une différence de potentiel suffisante pour capter les restes d'atomes ou de molécules gazeuses fragmentés par l'impact des rayonnements. Le tout forme une chambre étanche remplie d'un gaz choisi pour que

son ionisation libère toujours un électron et non un ion négatif. Le gaz utilisé dépend de la particule que l'on veut détecter. Pour les électrons et les photons (les beta et les gamma) on utilise généralement un gaz rare tel que l'argon. Pour les neutrons rapides on se sert d'hydrogène, pour les neutrons thermiques de gaz spéciaux à base de bore, etc...

On ajoute au gaz une substance dite auto-extinctrice pour arrêter les particules réémises au niveau de la cathode frappée par les ions lourds positifs et pour diminuer la durée des décharges que les particules ionisantes déclenchent dans l'appareil. On utilisait surtout un mélange argon alcool, mais on tend de plus en plus à remplacer les alcools par un halogène, (brome le plus souvent) bien que les molécules bi-atomiques aient été théoriquement considérées impropres à couper une décharge. L'intérêt principal des tubes à halogène réside dans le fait qu'ils sont moins sensibles aux variations de température. Ils peuvent fonctionner entre -100° et $+300^{\circ}$ alors que les autres ne sont utilisables qu'entre $+5^{\circ}$ et $+50^{\circ}$.

En outre, la tension d'utilisation est beaucoup plus basse (300 à 500 Volts) et la "vie" des halogènes dans les tubes est (théoriquement) illimitée.

Par contre, les vapeurs de brome attaquent les métaux, ce qui oblige à utiliser des parois en verre, de moindre transparence aux rayonnements que l'aluminium, à solidité égale (8, 9, 39).

Fonctionnement :

Lorsqu'un projectile tel qu'un électron ou un photon gamma traverse la paroi, il crée des ions gazeux positifs par arrachement d'électrons orbitaux aux atomes du gaz. Ces électrons, accélérés par une différence de potentiel établie entre les deux électrodes, percutent sur leur chemin d'autres atomes de gaz et provoquent à leur tour la formation de nouveaux ions et électrons. Le phénomène s'amplifie en avalanche lorsque la différence de potentiel entre les électrodes est suffisante (régime de GEIGER). Les électrons vont à l'anode (fil central), les restes atomiques du gaz, ou ions, vont à la cathode, (la vitesse des ions lourds est environ 100 fois plus faible que celle des électrons). La différence de potentiel entre électrodes varie selon les cas de 150 V. à 12.000 V. Dans l'utilisation envisagée ici, la différence de potentiel est de l'ordre de 1750 V. avec les tubes argon-alcool et de 300 à 500 V. avec les tubes plus récents au brome.

Le passage d'une particule ionisante se révèle par une impulsion de potentiel sur l'électrode collectrice; cette impulsion est amplifiée et comptée par un dispositif électronique adéquat.

La sensibilité du tube de GEIGER varie pour chaque type de particule; en principe, un électron incident isolé peut être perçu; par contre, les gamma sont beaucoup moins souvent détectés. Les parois de la chambre ou de la fenêtre varient selon le type de particule à détecter (noyaux d'hélium, électrons ou photons). Le type à fenêtre mica sert surtout pour les électrons. Pour les gamma, on peut recouvrir la fenêtre d'une feuille d'aluminium très mince ou de matière plastique qui arrête les électrons.

Le rendement des tubes de GEIGER correspond théoriquement pour les particules alpha et beta, à 100% et pour les gamma à 2% maximum. Temps mort : inférieur à 10^{-4} sec.

La durée de ces chambres est limitée par la désintégration des molécules des vapeurs organiques qu'elles contiennent et qui les "empoisonnent", ainsi que par la captation des ions de l'air résiduel. En effet, la pression de fonctionnement est de l'ordre de 10 cm de mercure au début, mais les atomes ionisés de l'air étant captés par la paroi, la différence de pression avec l'air extérieur s'accroît peu à peu, jusqu'à ce que la paroi s'écrase.

La vie d'un compteur à alcool correspond à 10^9 impulsions, au brome à 10^{10} impulsions environ.

Les tubes de GEIGER, type cloche (à fenêtre en mica) ne sont pas assez sensibles pour être utilisables avec un collimateur convenable sans que le taux de comptage ne tombe trop. Inversement, sans collimateur, le taux de comptage augmente mais l'appareil perd son pouvoir directionnel.

Des tubes plus récents ont un rendement amélioré pour les gamma, grâce à une modification de la cathode qui permet d'obtenir une sensibilité quatre fois supérieure à celle des tubes anciens. Malgré cette augmentation de sensibilité, les tubes de GEIGER tendent à être remplacés par des détecteurs à scintillation dont le rendement est au moins décuple.

b) Détecteurs à scintillations :

Principe :

Certaines substances deviennent fluorescentes et scintillent lorsqu'elles sont irradiées avec des particules d'énergie suffisante. Chaque impact provenant d'un électron, d'un noyau d'hélium ou d'un photon (ultra-violet, gamma, etc...), fait apparaître dans ces substances un ou plusieurs photons de lumière que l'on peut compter soit à vue s'ils sont peu nombreux, soit avec un compteur dans le cas contraire.

Dans les applications pratiques, les quanta de lumière ou photons sont reçus sur la photo-cathode d'une cellule photo-électrique qui les transforme en électrons : ces électrons sont "amplifiés" (multipliés) et comptés (9).

Les lueurs durent environ 1 microseconde et sont de faible intensité, mais les cellules photo-électriques utilisées, appelées des photo-multiplicateurs (ou P.M.) sont suffisamment sensibles. Le temps mort du dispositif descend à moins de 10^{-8} sec. soit la moitié de celui des tubes de GEIGER.

Les appareils utilisant des scintillateurs ont l'inconvénient de présenter un mouvement propre ou "bruit de fond", relativement élevé dû à l'émission électronique de la cathode du photo-multiplicateur. Ce "bruit de fond" varie avec la température et peut atteindre quelque 10.000 électrons par seconde à la température d'expérience, toutefois il tombe rapidement avec la température de l'appareil d'où l'emploi possible d'air ou d'azote liquides pour le refroidir. Malgré tout, le mouvement propre est généralement plus faible que les impulsions produites par les scintillations détectées. Enfin un blindage magnétique doit être prévu, sinon des variations de 10% sont possibles.

Si le cristal est situé près du tube photo-multiplicateur, donc avec de faibles pertes optiques, le mouvement propre peut être réduit par un montage qui ne compte que les impulsions de grande amplitude. Ce montage s'appelle un discriminateur ou sélecteur d'amplitudes.

Certaines applications cliniques obligent d'éloigner le cristal du photo-multiplicateur ce qui diminue le rendement; on utilise alors pour les réunir un "guide lumière", tige polie de matière transparente. Dans ce cas le faible rendement rend inutilisable le sélecteur d'amplitudes et conduit souvent à refroidir l'appareil pour diminuer son mouvement propre. Dans un scintillateur refroidi bien étudié, le "bruit de fond" tombe alors de 8 à 10.000 coups / seconde à moins d'un coup par seconde (5, 6).

Le choix du cristal (scintillateur) est fonction du but recherché (particules alpha, beta ou gamma etc...) On obtient un rendement théorique de 100% pour les alpha avec du sulfure de zinc; pour les beta on obtient le même rendement avec de l'anthracène ou du stilbène. Pour les gamma on utilise le plus souvent un iodure (INa, IK ou ICa) activé au thallium, du tétraphényl butadiène ou du tungstate de calcium. Le rendement atteint actuellement environ 60% (9, 18, 26). Le rendement du cristal est proportionnel à son épaisseur et à l'énergie du rayonnement incident auquel correspond un parcours plus ou moins long dans le cristal. De plus le rendement augmente avec l'énergie des gamma par effet de phosphorescence. La luminescence persistant parfois plusieurs minutes, il faut éviter d'exposer le cristal à un brusque et important flux de rayonnement, même de lumière, qui provoquerait une augmentation apparente du mouvement propre.

L'amplitude des impulsions est proportionnelle (dans certaines limites) à l'énergie perdue par la particule dans le scintillateur. Comme le scintillateur produit un nombre de photons lumineux proportionnel à l'énergie cinétique de la particule incidente, il peut aussi être utilisé pour la mesure de l'énergie des particules reçues par exemple l'analyse d'un rayonnement complexe (22, 26). L'augmentation du rendement lorsque l'énergie des gamma incidents croît est indiqué par les chiffres suivants :

iode 131 : 31% brome 82 : 42% sodium 24 : 60%
(5, 35, 40).

Les sondes-aiguilles de ROBINSON (39) tendent à être remplacées par des sondes-aiguilles à scintillateur type KOHL (31).

Le photomultiplicateur que l'on place à la suite du scintillateur est un tube à vide contenant trois parties essentielles:

1) une couche d'une substance sensible à la lumière, généralement du césium-antimoine, appelée la photo-cathode.

2) un dispositif multiplicateur d'électrons, constitué par un certain nombre de plaques (9 ou plus) les unes à la suite des autres appelées dynodes. Les dynodes sont constituées par un alliage qui émet des électrons secondaires lorsqu'il est percuté par un électron. L'alliage diffère suivant les mais il peut être en césium-antimoine comme la photo-cathode. Entre chaque dynode existe une différence de potentiel de 100 V. environ.

3) une anode collectrice des électrons :

Fonctionnement : un photon ou quantum de lumière provenant du scintillateur arrache un électron de la couche sensible de la photo-cathode et le projette dans le tube photo-multiplicateur. Il est alors accéléré vers la première dynode, arrache 4 à 5 électrons au passage qui sont accélérés à leur tour vers la dynode suivante, et ainsi de suite. L'anode va collecter ainsi un nombre important d'électrons (ou charges) avec un seul électron parti de la photocathode.

Les photomultiplicateurs utilisés sont de deux types principaux : avec ou sans focalisation. Le premier type peut saisir des impulsions lumineuses dont l'intervalle est inférieur à 10^{-8} seconde, mais possède un bruit de fond plus élevé que la second . Ce dernier est donc plus souvent employé dans les applications médicales.

2°- Le collimateur :

L'utilisation clinique du détecteur exige un compromis entre son effet directionnel et la nécessité

d'obtenir un taux de comptage élevé pour que les mesures aient une valeur statistique significative dans un minimum de temps.

Un détecteur sans collimateur donne un taux de comptage élevé mais son angle solide est alors le plus souvent beaucoup plus grand que les dimensions de la tumeur. Une tumeur superficielle pourra être trouvée sans difficulté alors qu'une tumeur profonde de mêmes dimensions échappera souvent aux recherches parce que la radioactivité tumorale sera faible par rapport à celle des tissus cérébraux normaux situés dans le champ du détecteur. Inversement un détecteur rendu fortement directionnel par un blindage collimateur de faible ouverture, permet une localisation plus précise en profondeur. L'importance de cette question a été soulignée par le Professeur DESGREZ (21, 36). Toutefois l'utilisation d'un détecteur directionnel exige une symétrie précise dans les positions de mesures successives.

La géométrie du cristal plan des détecteurs à scintillations offre le meilleur champ de sensibilité pour un poids minimum de blindage .

L'ouverture des collimateurs en plomb ne doit pas être inférieure à 8 ou 10 cm pour éviter une trop grande perte de sensibilité, même en utilisant des compteurs à scintillations.

B/ Les compteurs :

L'ensemble généralement employé se compose d'un préamplificateur, d'un discriminateur, d'un intégrateur, d'une échelle décimale de comptage et d'une source de haute tension.

L'emploi des tubes de GEIGER exige un préamplificateur afin de permettre à l'impulsion de parvenir à l'échelle sans être amoindrie par l'effet de capacité.

Le discriminateur est un dispositif électronique qui ne laisse passer que les impulsions dont l'amplitude est supérieure à une valeur donnée, (variable à volonté), les impulsions reçues du scintillateur n'étant pas toutes de même amplitude. Il est souvent appelé sélecteur d'amplitudes.

L'intégrateur et l'échelle : L'intégrateur mesure la radioactivité globale, l'échelle mesure la radioactivité en fonction du temps. Les chiffres représentent le taux de comptage. Conditions d'utilisation : l'efficacité et le rendement d'un compteur à scintillations dépendant de plusieurs facteurs d'une grande importance (36).

Haute tension : la haute tension doit être établi de telle façon qu'une variation de 20% dans la ligne d'arrivée du courant ne provoque pas plus de 0,1% de différence dans le circuit du photo-multiplicateur. De plus, la stabilité dans le temps doit être suffisante pour qu'il n'y ait pas plus de

0,5% de glissement (drift) par heure après 15 minutes de mise en marche.

Amplification : le pré-amplificateur des compteurs à scintillations n'a pas besoin d'être d'un type à contre-réaction, parce que le gain n'a pas besoin d'être très élevé. Des étages simples, non compensés, mais avec une régulation de tension poussée donneront une stabilité satisfaisante. Par contre un amplificateur de sortie puissant est nécessaire pour actionner le discriminateur, du fait du large échelonnement en amplitude des impulsions données par le tube photo-multiplicateur.

Echelles : les échelles décimales comptent toutes les impulsions dont l'amplitude correspond à un niveau choisi d'avance.

Lorsqu'une échelle est utilisée avec plusieurs détecteurs différents, il est nécessaire de se servir d'un commutateur électronique pour éviter les erreurs de comptage quelquefois enregistrées.

Rendement : le rendement absolu de l'appareillage augmente parallèlement à la différence de potentiel appliquée aux bornes du photo-multiplicateur, mais le mouvement propre augmente également. Il faut donc déterminer le meilleur compromis. Le rendement du compteur à scintillations peut être modifié en faisant varier le niveau d'acceptation des impulsions du discriminateur ou sélecteur. Le gain du P.M. est de l'ordre de $2 \cdot 10^6$, celui de l'amplificateur de plus de $15 \cdot 10^3$. Il est inutile de trop pousser le gain, car le bruit de fond du photo-multiplicateur finirait par être exagéré.

Une source étalon ponctuelle de ^{60}Co est généralement utilisée pour vérifier le niveau de sensibilité des appareils avant leur mise en service.

Précautions à prendre : manipulations douces (fragilité des contacts et des soudures) et vérification du contact parfait du scintillateur et du P.M.

C/ Appareillages spéciaux :

1°- Dispositifs à plusieurs détecteurs :

Pour gagner du temps dans la mise en place des détecteurs, deux méthodes ont été essayées :

a) L'une comporte l'emploi de deux segments d'arc elliptiques symétriques, horizontaux, entourant la tête, mobiles autour d'un axe longitudinal. Chaque segment porte un nombre variable de détecteurs blindés, reliés à des appareils compteurs séparés; les détecteurs sont glissés dans des manchons ajustables autour du segment d'arc.

Les axes des détecteurs se rencontrent en un point situé au centre de la tête, et chaque groupe de détecteurs peut être depuis le plan horizontal passant par la ligne de REID jusqu'à une verticale parallèle au plan sagittal médian (36).

b) L'autre comporte un groupement de détecteurs fixes orientés d'avance sur des positions standard pré-établies au moyen d'un cadre-support, le tout coiffant la tête.

Bien que le principe fondamental soit le même, dans ce cas on peut employer un plus grand nombre de tubes, jusqu'à 20 tubes de G.M. à la fois, placés sur 10 axes symétriques; avec 18 détecteurs montés sur 9 axes fixes, MOORE mesure 4 positions symétriques à la fois avec 8 échelles (36).

Les détecteurs sont placés orthogonalement contre la tête et chacun reçoit un facteur de correction dans le but d'égaliser leur sensibilité individuelle. L'efficacité corrigée des tubes ramène les différences à moins de 1%. Les résultats sont inscrits à la fois sur un graphique (correspondant aux plans verticaux et horizontaux) et sur un tableau numérique comparatif. Les deux notations sont nécessaires pour faire ressortir toutes les indications données par un dispositif hautement directionnel.

Un commutateur-sélecteur électronique est nécessaire pour éviter les transitoires qui risqueraient d'être enregistrées lorsqu'on passe d'un groupe de détecteurs à un autre.

2°- Dispositifs de mesures par coïncidence :

Les méthodes par coïncidence évitent les effets de la dispersion en tous sens des rayonnements gamma émis dans le cerveau du malade. Les appareils utilisés n'enregistrent que le rayonnement reçu en ligne droite entre deux détecteurs. Ceci permet d'éviter l'enregistrement des gamma qui pénètrent obliquement dans les détecteurs et diminuent l'effet directionnel des collimateurs. (47)

Le perfectionnement de cette méthode a conduit à utiliser le double balayage continu simultané indiqué plus haut dont l'enregistrement graphique se traduit par un positocéphalogramme (P.C.G) et un asymétrोगammagramme (A.G.G) (46).

Les appareils comprennent généralement deux scintillateurs reliés optiquement au photomultiplicateur par une longueur de plexiglass. Chacun des scintillateurs, protégé par une épaisseur de 3,8 à 4 cm de plomb est monté symétriquement, en opposition, sur un bâti mobile. Le bâti est en rapport avec un moteur synchrone qui le déplace régulièrement à vitesse constante dans le plan longitudinal et de haut en bas; à chaque va et vient horizontal les détecteurs descendent d'un centimètre et chaque mouvement déplace un bras enregistreur. Les renseignements apparaissent sur un papier sous

forme "d'images" représentant la silhouette de la tête sur laquelle s'impriment des traits plus ou moins rapprochés selon la plus ou moins grande radioactivité. La distance entre deux traits représente le temps mis par l'échelle pour additionner un nombre déterminé d'impulsions, 10 ou un multiple de 10. L'impression de l'asymétragramme s'effectue en envoyant les impulsions du détecteur droit à un condensateur qui les assimile à une réponse positive, ceux du côté gauche à une réponse négative. Le premier des condensateurs qui atteint la différence de potentiel fixée à l'avance excite une bobine correspondante, déclenche l'impression d'une marque, sur le papier et retourne au zéro. Plus la radioactivité est élevée, plus les marques sont rapprochées. Chaque côté est affecté d'une marque différente. On peut ainsi distinguer la direction et l'amplitude d'un déséquilibre, c'est à dire une asymétrie radioactive dans la tête par rapport au plan médian situé entre les détecteurs.

En pratique une asymétrie légère existe toujours même chez un sujet normal car la vascularisation des hémisphères cérébraux est toujours différente.

Tous facteurs considérés et à résolution égale l'efficacité de la méthode à coïncidence est environ 10 fois supérieure à celle d'un système unidirectionnel. Inversement, pour obtenir le même résultat avec un système à un seul détecteur, il faudrait une dose dix fois supérieure d'isotopes.

Cette technique est la seule qui ait permis, dans quelques cas, d'observer une tumeur sous-jacente par le tracé réel de son contour.

ARONOW et BROWNELL se proposent de décrire la dernière version de leur appareil dans une nouvelle publication qui paraîtra sous le titre : "An apparatus for tumor localization using radioactive isotopes".

Limites de la méthode : l'observation d'une source ponctuelle de rayonnement gamma qui se déplace transversalement à égale distance de deux détecteurs montre que toute matière interposée entre la source et les détecteurs tend à diminuer le taux de comptage mais n'affecte pas l'effet directionnel.

L'ouverture du collimateur peut descendre à 1 cm dans les appareils à coïncidence au lieu de 3 à 4 cm dans les appareils unidirectionnels mais la diminution du taux de comptage limite finalement la sensibilité (33).

Si l'un ou l'autre des deux quanta est absorbé par la matière interposée entre les détecteurs, le couplage par coïncidence n'est pas compté. Cette particularité tend à limiter la sensibilité des appareils.

D'autre part, il existe de fausses coïncidences dues aux causes suivantes :

a) l'arrivée simultanée aux détecteurs de quanta émis séparément.

b) le temps de résolution des appareils limite leur "sélectivité" vis à vis de quanta rigoureusement simultanés.

Il en résulte que :

1°- A partir d'un certain niveau de radioactivité la précision des résultats diminue parce que les fausses coïncidences augmentent.

2°- Malgré le perfectionnement des appareils, il est impossible d'éliminer les impulsions reçues presque simultanément.

Néanmoins l'effet de ces facteurs est relativement minime et n'empêche pas cette technique d'être la meilleure selon les auteurs qui l'utilisent (11).

CONCLUSION

Les tumeurs du cerveau ont pu être détectées et localisées au moyen de substances radioactives qui présentent dans certains cas une affinité particulière pour les néoformations du tissu cérébral.

Les recherches concernant la fixation de nombreuses substances, stables ou radioactives, dans le système nerveux central ont révélé l'existence d'un facteur différentiel de fixation propre au cerveau, vraisemblablement en rapport avec la barrière hémato-encéphalique (blood-brain-barrier). Une modification de celle-ci sous l'effet de diverses causes pathologiques permettrait à certaines substances de se fixer dans la région altérée.

Les substances radioactives choisies s'utilisent selon deux méthodes :

1°- Dans l'une, la tumeur est recherchée et délimitée pendant l'intervention, le plus souvent au moyen de phosphore 32.

2°- Dans l'autre, la tumeur est repérée et localisée extérieurement, sans ouvrir le crâne. Dans ce cas il existe deux techniques distinctes :

a) la première utilise le plus souvent les dérivés de l'iode 131 qui émet dans toutes les directions des rayonnements gamma décelables à distance.

b) la deuxième utilise un artifice technique décrit sous le nom de "détection par la méthode des coïncidences" qui permet d'enregistrer et de mesurer les rayonnements gamma émis dans deux directions opposées (180°) par les isotopes émetteurs de positons. L'arsenic 74 est le plus utilisé.

Les techniques utilisant les radioisotopes pour localiser les tumeurs du cerveau sont appréciées différemment suivant les chercheurs, mais elles semblent apporter une contribution utile aux moyens de diagnostic et peuvent compléter les examens dont le neurochirurgien dispose actuellement.

Ce travail est essentiellement un travail bibliographique sur cette question; les auteurs consultés sont anglosaxons, un plus petit nombre est de langue allemande.

Vu, le Président de Thèse : Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris :

Professeur

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- 1) ALLEN H., RISSER J., GREENE J.

Improvements in outlining of thyroïde and localization of brain tumours by application of sodium iodide gamma-ray spectrometry techniques. Preprints second radioisotope conf. Vol 1. - Butter worths scientific publications - 1954.

- 2) ASHKENAZY M., DAVIS L., MARTIN J.,

An évaluation of the technic and results of radioactive diiodofluorescein test for the localization of intracranial lesions.
Neurosurg. Vol 8, n° 3 : 300 - 1951.

- 3) BAKAY L.,

Studies of the blood-brain-barrier with radioactive phosphorus. Arch. Neur. and Psych. 63, n°5 629 - 1952.

- 4) BAUDOUIN A., PLANIOL-DUPEYRON (Mme)

humaine

Utilisation de la sérumbumine/iodée radioactive dans l'étude des affections cérébrales tumorales et vasculaires. Rev. Neurol. T.92, n°5 : 387 - 1955.

- 5) BELCHER E., EVANS H;

A directional scintillation counter for clinical measurements. J. of Scientific Instruments. Vol 28 71; Mars 1951.

- 6) BELCHER E., EVANS H., DEWINTER J.

Use of radioactive diiodofluorescein for the attempted localisation of brain tumours. Brit. Med. Bull. Vol 8, n°2/3 : 172. 1952.

- 7) BENDA P., BERGER D.,

A propos de l'utilisation par voie intra-veineuse de l'ion. As 76 - Comptes rendus soc. Biol. 11 juillet 1953.

- 8) BENOIT, PICARD

Les compteurs de GEIGER-MULLER. L'onde électrique Sept. 1954.

- 9) BIRKS

Scintillation counters. Pergamon Press. London 1955.

10) BROMANT T;

Permeability of the cerebrospinal vessels in normal and pathological conditions . Ejnar Munksgaard - Copenhagen 1949.

11) BROWNELL G., SWEET W.

Localization of brain tumours with positron emitting isotopes. Nucleonics, Vol.11, : 40. - Nov. 1953.

12) BROWNELL G., SWEET W.

Scanning of positron emitting isotopes in diagnosis of cranial and other lesions. A/ Conf. 8/P/181 U.S.A. 28 June 1955.

13) CHEVALLIER A., BURG C., LAUSECKER C.

Sur la répartition de la diiodofluorescéine dans les tissus normaux et dans les néoformations . C.R. Soc. Biol. 147 n°5 - 6 : 483 - Mars 1953.

14) CHOU S., AUST B., PEYTON J., MOOR E.G.,

Radioactive isotopes in the localization of intracranial lesions (P 32, K 42, I 131, DIF, RIHSA); A.M.A. Arch. of Surg. Oct. 1951

15) CHOU S., MOORE G., MARVIN J.

Localization of brain tumours with radioiodide. Science : 115 : 119 - 1952.

16) CHOU S. et al.

Radioactive iodinated human serum albumin as tracer agent for diagnosing and localization of intracranial lesions . Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 77 : 193. 1951.

17) COPEMAN S.

Activated fluorescein in treatment of cancer.n°7 Brit. Med. V. 1 : 658 1931.

18) CURRAN S .

Luminescence and the scintillation counter. Butterworths Scientific Publications London, 1953.

19) DAVIS L.

The radioactive diiodofluorescein test for the localization of intracranial lesions. Ann. R. Coll. Surg. of England. Vol. 9 Dec. 1951.

20) DAVIS L., GOLDSTEIN S.

Therapeutic use of radioactive isotopes in intracranial tumours. Ann. Surg. 136, n°3 : 381. Sept 1952.

21) DESGREZ H;

Detection des traceurs radioactifs émetteurs gamma à l'aide de collimateurs à faible ouverture. Bull. Acad. Nat. Med. 138 : 474. 9 Nov. 1954.

22) DESGREZ H., PERROY A., HEITZ F., GUERIN P.

Identification d'un radioélément in vivo par le compteur à scintillation. J. de Rad. Electr. T.35 467. 1954.

23) DEWINTER J.

Some preliminary clinical observations on the use of radioactive isotopes for the localization of brain tumours. Brit. J. Rad. Vol. 24, n° 281-Mai 1951.

24) DUNBAR H., RAY B.

Localization of brain tumours and other intracranial lesions with radioactive iodinated human serum albumin. Surg. Gyn. Obst. 98 : 433. April 1954.

25) FARMER T. et al :

Use of radioactive iodinated human serum albumin as tracer agent in study of cerebral disorders. Proc. Soc. Exp. Biol and Med. Vol 81-1 : 33 - 1952

26) FRANCIS J., BELL P.

Medical scintillation spectrometer. A/Conf. 8/P/157 1955.

27) FRIEDMANN U.

The blood brain barrier. Physiol. Rev. 22 : 125 - 1942.

28) FUNFER E., NEUERT H.

Zählrohre und szintillationszähler. Verlag. G.Braun Karlsruhe - 1954.

29) GOLDMAN E.

Vitalfärbung aus Zentral nervensystem. Reiman, Berlin - 1913.

30) GRIFFIN M. et al.

Localization of radioactive material in the phantom brain. Nucleonics, Vol 6. n°4 : 37 - 1950

31) KOHL D., MOORE G., CHOU S.

A scintillation counter for clinical use. Nucleonics Vol 9, n°1 : 68 - 1951.

32) LEROY G., TWEEDY W., ASHKENAZY M.

Radioactive D.I.F. : health physics aspects of its use for diagnostic studies. J. Lab. Clin. Med. 37 : 122 - Jan. 1951.

33) Mc. KISSOCK W.

Isotope brain test rejected. J.A.M.A. - V.159, n°16 1565. - Dec. 1955.

34) MARVIN J., MOORE G.

Localization of brain tumours with radiodyes . Experimental evaluation of the physical limitations. Nucleonics. 3, n°4 : 63. 1948.

35) MAYNEORD W., BELCHER E.

Directional scintillation counter. Brit. J. Radiol, supplement n°2 : 283 - 1950.

36) MOORE G.

Diagnosis and localization of brain tumours. C.C. Thomas, publisher, 301, East Lawrence ave., Springfield, Illinois, U.S.A. et Blacwell Scientific Publications Ltd., Oxford, U.K. 1953. (Biblio : 146 ref;)

37) MORLEY T., JEFFERSON G.

Use of radioactive phosphorus in mapping brain tumours at operation. Brit. Med. J. n° 4784 : 578 - 1952.

38) PEYTON W., MOORE G., FRANCH L., CHOU S.

Localization of intracranial lesions with radioactive isotopes, J. Neur. 9 : 422 - 1952.

39) ROBINSON C.

Small probing G.M. counters. Rev. S.C. Instr. 21 : 82 1950

40) SCHWARTZ H.

A scintillation counter for the diagnosis and localization of intracranial neoplasms. Amer. J. Rontgenology. 67 : 351 - 1952.

41) SELVERSTONE B., SWEET W., ROBINSON C.

Clinical use of radioactive phosphorus in surgery of brain tumours. Ann. Surg. n°3: 387 - 1950.

42) SELVERSTONE B., SWEET W., IRETON R.

^HRadioactive K42, new isotope for brain tumour localization. Surgical Forum, Amer. Coll of Surgeons (Saunders Ed. Philadelphia) : 371. 1951.

43) SELVERSTONE B., WHITE

Evaluation of the radioactive mapping technique
in surgery of brain tumours . (P32 and K42)
Ann. Surg. n°3 : 387 Sept. 1951.

44) STAPLETON J. Mc KISSOCK W., FARRAN H.

Uptake of radioactive phosphorus in normal brain
and in brain tumours. Brit. J. Radiol : 69 ;
Feb. 1952.

45) SVIEN H., JOHNSON B.

Fluorescein in localization of brain tumours.
Proc.Staff Meetings Mayo Clinic. Vol. 26, n°8.
April 1951.

46) SWEET W., BROWNELL G.

Localization of intracranial tumours and abscesses
by automatic scanning with positron emitting Arse-
nic. J.A.M.A. 157 ; n° 14 : 1183. Apr. 1955.

47) WRENN F., GOOD M., HANDLER P.

Use of positron emitting isotopes for localization
of brain tumours. Science, 113. : 525. 1951.
